

# ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 616-002.77:616.89-085.31

## ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И НЕКОТОРЫЕ СПОСОБЫ ИХ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Х. Р. Саад, К. Р. Саад

*Кафедра философии, биоэтики и права ВолГМУ,  
НИИ КиЭР РАМН*

В общемедицинской популяции среди пациентов, имеющих тяжелое физическое заболевание, распространенность психических расстройств составляет 23–39 % в зависимости от пола и возраста [7]. Показано, что эта группа пациентов имеет неблагоприятный прогноз для выздоровления и представляет важнейшую медико-социальную проблему.

Пожизненный риск возникновения депрессии у больных с хроническими болями составляет 23 % для мужчин и 42 % для женщин [2, 10], и именно депрессия является ведущим фактором снижения трудоспособности у таких больных [3, 4 8]. Сочетание депрессии и хронической боли приводит к развитию так называемого аномального болевого поведения, а также отражается в ограничении выбора стратегий преодоления боли больными: они теряют веру в возможность излечения и полностью отказываются от "борьбы". У таких пациентов нарушается социальная и профессиональная адаптация, снижается качество жизни [1]. Кроме того, депрессия понижает порог болевой чувствительности, что приводит к усилению боли и повышению доз анальгетиков [6].

Различают кратковременные и затяжные нозогенные депрессии [2]. Кратковременные депрессии, часто формирующиеся под воздействием "стресса госпитализации", не превышают по продолжительности 1–2 месяца и характеризуются относительно легкими проявлениями гипотимии. При этом по мере уменьшения болевого синдрома и восстановления трудоспособности происходит редукция аффективных расстройств.

Затяжные нозогенные депрессии продолжают более 6–12 месяцев. Их клиническая картина чаще соответствует ипохондрической депрессии с навязчивыми мыслями о наихудшем исходе заболевания, тревожными ожиданиями повторных

приступов боли. Депрессия всегда понижает болевой порог, и толерантность к боли в конечном итоге мешает успешному купированию болевого синдрома. Однако несмотря на то, что хронические алгии часто сопровождаются депрессивными расстройствами, их выявлению и терапии уделяется, на наш взгляд, недостаточное внимание.

В настоящее время проявление депрессивных расстройств как следствие ревматических заболеваний приобретает особое значение в плане интегрированного подхода к их диагностике и лечению. Сочетание депрессии с ревматической патологией представляет собой серьезную проблему. Врачи-ревматологи испытывают большие трудности в области диагностики и терапии аффективных расстройств у больных, которые ждут не направления к психиатру, а конкретной помощи от своего ревматолога. Клинические проявления ревматических заболеваний очевидны, депрессивные переживания пациентов имеют достоверную связь с их выраженностью, что делает их психологически понятными для ревматолога.

Управление хронической болезнью – одна из главных задач глобального здравоохранения в XXI столетии. Всемирная Организация Здравоохранения отмечает, что к 2020 году депрессивные расстройства будут вторыми по распространенности только после ишемической болезни сердца.

Ревматический артрит (РА) – самая частая хроническая воспалительная болезнь, затрагивает на сегодня 0,5–1 % населения.

Ревматические болезни оказывают физическое, психологические и социально-экономическое влияние на человека. С психологической точки зрения, люди с ревматическими болезнями боятся долгосрочной боли, скованности и усталости.

В большинстве своем страх заключается в боязни появления инвалидности. Больные имеют проблемы по поводу потери функций, неспособности сохранить работу и возможных социально-экономических последствий болезни. Потенциальная токсичность долгосрочного лечения также вызывает беспокойство.

Можно обозначить спектр психосоциальных проблем, возникающих при ревматических заболеваниях:

- депрессия и беспокойство;
- неопределенность и потеря контроля над патологическим процессом;
- снижение самооценки и уверенности в себе;
- боязнь стать физически зависимым и неактивным;
- потеря профессиональной независимости, угроза карьере и личной роли в обществе;
- усиливающийся стресс в результате изменения социального положения и ограниченной подвижности.

Беспокойство и депрессивные расстройства встречаются у 20–25 % пациентов с ревматическим заболеванием. Эти психологические проблемы проявляются по крайней мере частично, как результат наличия хронических физических признаков.

О взаимосвязи между психологическими факторами и началом болезни имеются две точки зрения. В некоторых исследованиях установлено, что психосоциальный стресс связан с началом заболевания, но механизмы такой связи остаются неясными. Весьма вероятно, что заболевание полиэтиологично, и при стрессе активность заболевания может возрастать.

Другие исследования в настоящее время позволяют предположить, что стресс может предшествовать обострениям ревматических заболеваний, в частности системной красной волчанки и ревматоидного артрита. Психосоциальные факторы, (например, прекращение взаимоотношений с окружающими, конфликтные ситуации или потеря социальной поддержки) связаны с ухудшением течения болезни. Не исключено, что стресс приводит к снижению болевых порогов при определенных патологических состояниях.

Появление симптомов депрессии при ревматических болезнях часто обусловлено рядом факторов:

- возрастание тяжести заболевания и функциональных дефектов;
- вторичные последствия тяжелой болезни могут увеличивать депрессию вследствие безвозвратных потерь (например, крах карьеры или снижение социальной роли пациента), возрастания финансовых трудностей и снижения социальной поддержки;
- пациенты с низким социально-экономическим статусом и образованием, как правило, более склонны к депрессии;

– у больных пожилого возраста депрессия протекает тяжелее;

– хотя и не всегда, но женщины склонны к более выраженной депрессии;

– отчасти расстройства настроения могут быть вызваны определенным медикаментозным лечением (например, кортикостероиды).

Психические расстройства (психоз, эйфория, депрессия), кроме того, могут вызвать нарушения познавательной функции. Связь между дозой кортикостероида и реакцией человека выявляется не всегда, и здесь имеют место значительные индивидуальные различия. При больших изменениях дозы преднизолона необходимо следить за возможным развитием нарушений психической или познавательной функции. Психиатрические признаки кажутся ранними в течение лечения кортикостероидами, и при этом возникает вопрос о снижении дозы или прекращении лечения.

Можно систематизировать анамнестические данные, позволяющие идентифицировать наличие психосоциальных проблем у больных с ревматическими заболеваниями:

- психологические проблемы в анамнезе, предшествующие заболеванию;
- жалобы больных на значительное ухудшение эмоционального или социального статуса, продолжающиеся более двух недель;
- длительное отрицательное и пессимистическое отношение пациента к диагнозу своей болезни;
- внезапное изменение отношения пациента к проводимому лечению.

Следует обратить внимание на важные симптомы, связанные с развитием депрессии, у больных с ревматическими болезнями: утомляемость, анорексия, снижение массы тела, бессонница, нарушение сна, отсутствие сексуального интереса. Все эти симптомы могут наблюдаться как у больных с депрессией, так и без нее. Поэтому наличие этой симптоматики не всегда свидетельствует о состоянии депрессии у больных с ревматическими болезнями. Предполагается, что раздражительность, печаль, неудовлетворительность, неуверенность в будущем и трудность в приеме решений являются нормальными психологическими реакциями на любое заболевание. Однако длительное продолжение периодов таких психоэмоциональных состояний однозначно указывает на развитие депрессии.

К дополнительным симптомам, помогающим в диагностике депрессивного состояния при ревматических заболеваниях, следует отнести:

- ощущение вины;
- пессимизм;
- чувство страха;
- плохой внешний вид;
- низкая самооценка;
- ощущение, что его болезнь – это наказание за грехи;

– суицидные мысли.

Диагностическая точность должна обеспечивать и своевременное лечение, и возможности для установления точного диагноза психиатрических расстройств.

Согласно четвертому выпуску (изданию) Диагностического и статистического руководства расстройств психики, необходимо оценивать начало, продолжительность, течение депрессии. Установлены золотые стандарты для диагностики депрессивных расстройств. По крайней мере, должны присутствовать пять из следующих девяти признаков в течение дня, которые проявляются почти каждый день в течение двух недель и более на фоне пониженного (угнетенного) настроения или потери интереса к жизни:

- пониженное (угнетенное) настроение;
- заметно уменьшенный интерес к жизни или отсутствие удовольствия;
- существенная потеря или увеличение веса;
- бессонница или гиперсомния;
- психомоторная агитация (волнение) или заторможенность;
- повышенная утомляемость или потеря энергии;
- чувство бесполезности или чрезмерной ответственности (которое может стать бредовым);
- уменьшение способности думать или сконцентрироваться, нерешительность;
- учатившиеся суицидальные мысли.

Пациенты с ревматическим артритом часто чувствуют себя одинокими в их страданиях. Некоторые больные считают, что истинность их боли и состояния подвергнута сомнению. Для уменьшения психологических проблем у пациентов с ревматическими заболеваниями врач должен быть открытым с пациентом в вопросах, касающихся природы его болезни, обеспечить его информацией о болезни и обсуждать не только методы лечения, но и любые изменения реакции больного на лечение. Например, если пациент не принимал назначенные препараты, необходимо выяснить, почему он не соблюдал график приема препаратов и были ли побочные эффекты. Если у пациента с ревматическими заболеваниями возникают длительные периоды эмоциональной депрессии, которая мешает повседневной жизни или полноценному участию в лечении, то при этом необходимо предусмотреть консультацию психиатра и проведение психологической и медикаментозной терапии. При этом должна использоваться психотерапия, психофармакотерапия.

Психологическая терапия может включать следующие методики:

1) поведенческая терапия, направленная на изменение поведенческих аспектов болезни, персонального, семейного поведения, вносящего вклад в образование вредных для здоровья привычек;

2) познавательная терапия, фокусирующая

внимание на изменении ошибочных понятий и мыслей, препятствующих улучшению здоровья;

3) релаксирующая терапия (например, биологическая обратная связь, мышечная релаксация), направленная на уменьшение боли и депрессии;

4) тренировка навыков преодоления болезни, обеспечивающая адаптивный, противодействующий заболеванию стиль поведения для улучшения способности разрешения проблем;

5) поддерживающая терапия, уменьшающая чувство изоляции и беспомощности и способствующая "разряжению" эмоций, связанных с болезнью.

Таким образом, основными целями лечения депрессивных расстройств являются:

- уменьшение и дальнейшее полное купирование депрессивной симптоматики;
- восстановление социально-психологических и производственных функций больного на доболезненном уровне;
- сведение до минимума риска вероятного обострения и повторного приступа.

Несмотря на очевидность этих целей, некоторые врачи стараются добиться лишь снижения интенсивности жалоб пациента с последующим направлением к специалисту. Для этого используются препараты с выраженным седативным эффектом (бензодиазепины и трициклические антидепрессанты), применение которых по разным причинам не позволяет поддерживать желательный уровень социального функционирования больного и не предусматривает возможность профилактического лечения.

Вышеназванных целей лечения депрессивных расстройств позволяет достичь использование современных антидепрессантов, не только не уступающих в антидепрессивной эффективности прежним, но и имеющих меньшее количество побочных свойств, а также более удобных для больного и врача при назначении их в амбулаторных условиях.

В амбулаторной практике на сегодня наиболее широкое распространение получили трициклические (амитриптилин и др.). Не в последнюю очередь это связано с их относительной дешевизной. Побочные эффекты, однако, существенно ограничивают возможность применения таких препаратов, как амитриптилин, у соматических больных, а предотвращение этих осложнений ставит под вопрос дешевизну лечения. К тому же такое действие, как седация, сегодня рассматривается как не имеющее отношение к антидепрессивному эффекту и мешающее больному осуществлять свои функции. Осложнения в виде субъективно переносимых сухости во рту, расстройств зрения, запоров, ортостатических явлений ставят под вопрос готовность больного самостоятельно принимать лекарства и, соответственно, означают невозможность осуществления сколько-нибудь про-

должительной поддерживающей и профилактической терапии.

Транквилизаторы (анксиолитики, противотревожные препараты) – лекарственные средства, используемые для устранения чувства страха и/или тревоги, а также бессонницы и сложных синдромов. Особо актуально применение транквилизаторов в терапии психосоматических заболеваний и соматогенных расстройств. К основным лечебным эффектам анксиолитиков относятся транквилизирующий, седативный, миорелаксирующий, противосудорожный, снотворный и вегетостабилизирующий. Рациональная терапия анксиолитиками включает в себя объективную и точную диагностику состояния пациента, выделение ключевых симптомов болезни, выбор наиболее подходящего препарата, начало терапии с малых доз с постепенным их увеличением (вначале в вечерний, а затем в дневной прием) до индивидуально необходимой или терапевтической.

Основными преимуществами бензодиазепиновых анксиолитиков являются быстрое и реальное достижение терапевтического эффекта, безопасность применения и низкая частота неблагоприятных лекарственных воздействий. К их побочным эффектам относятся сонливость, нарушение процессов, связанных с памятью, потенцирование алкоголя, редкие "парадоксальные" реакции, а также возможность развития психической зависимости (особенно после продолжительного применения высоких доз) и синдром отмены. Лечение бензодиазепиновыми препаратами чаще всего проводится короткими курсами (по рекомендации ВОЗ – до 2 недель).

*Алпразолам* (*алпразолам, ксанакс*) назначается в начальной дозе 0,25 мг 2–3 раза в сутки, максимальная доза составляет 4 мг в сутки.

Средняя доза *мепробамата* (*мепробамат, мепротан*) для взрослых – 400 мг 3–4 раза в сутки или 600 мг 2 раза в сутки, максимальная суточная доза – 2,4 г.

*Хлордиазепоксид* (*хлордиазепоксид, элениум*) назначается по 5–10 мг 2–4 раза в сутки. При состояниях напряжения и беспокойства в сочетании с нарушениями сна – по 10–20 мг 1 раз за 1–2 ч до сна.

*Диазепам* (*диазепам, реланиум, седуксен, сибазон, валиум*) назначают от 2 до 10 мг 2–4 раза в сутки.

*Медазепам* (*медазепам, мезапам, рудотель*) – по 5 мг 2–3 раза в сутки, затем дозу постепенно повышают до 30 мг в сутки. В амбулаторных условиях этот препарат назначают по 5 мг утром и днем и 10 мг вечером.

*Клоназепам* (*клоназепам*) используется в суточной дозе 4 мг в сутки. К настоящему моменту уже имеются свидетельства успешного применения клоназепама в кардиологической практике. Так, отмечалась положительная динамика при лечении

лабильной артериальной гипертонии пожилых больных [3], пароксизмальной формы фибрилляции предсердий [10] и вегетативной дисфункции больных с синдромом слабости синусового узла [4]. Было показано, что значительная часть симптоматики у таких пациентов обусловлена психовегетативным дисбалансом и успешно устраняется клоназепамом. После прекращения применения клоназепама эти больные отмечали ухудшение своего состояния. В данном случае неправомерно было бы говорить о привыкании больных к препарату, в частности, из-за отсутствия симптома тахифилаксии, т. е. повышения толерантности к препарату, требующего постоянного увеличения его дозировки. Речь идет о коррекции стойких нарушений в системе регуляции сердечно-сосудистой системы, которые являются, по всей видимости, необратимыми.

Среди небензодиазепиновых анксиолитиков наиболее часто применяются *мебикар* (*мебикар*) – по 300–500 мг 2–3 раза в сутки, независимо от приема пищи. Длительность курса лечения колеблется от нескольких дней до 2–3 месяцев.

Преимуществами использования трициклических антидепрессантов являются минимальный риск злоупотребления и отсутствие физической зависимости. В то же время они обладают побочными эффектами: избыточным седативным и антихолинергическим действием (сухость во рту, тошнота и рвота, запор, задержка мочи, ухудшение зрения). Они могут быть причиной развития таких сердечно-сосудистых нарушений, как постуральная гипертензия, тахикардия и нарушение сердечной проводимости. Среди неврологических нарушений наиболее часто встречаются сонливость, мелко-размашистый тремор и головокружение. Начинать терапию трициклическими антидепрессантами необходимо с низких доз (25–50 мг в день), постепенно наращивая дозу по 25–50 мг каждые два или три дня. Так как для этих препаратов характерно отсроченное наступление терапевтического эффекта, окончательное заключение об эффективности лекарственного средства можно сделать после 4–6 недель лечения терапевтическими дозами.

У больных, хорошо отвечающих на терапию, лечение продолжают на протяжении 2 или более месяцев, а по достижении клинического эффекта дозу постепенно снижают (на 25–50 мг каждые 2 недели).

Терапевтический эффект *амитриптилина* (*амитриптилин*) в дозе 12,5–25 мг 1–3 раза в сутки обычно проявляется через 7–10 дней после начала лечения. При назначении этого препарата необходимо проявлять осторожность, учитывая его выраженные побочные эффекты, в частности невозможность назначения при глаукоме.

Суточная доза *имипрамина* (*имипрамин, мелипрамин*) составляет 25–50 мг в сутки в три приема.

*Кломипрамин* (*кломипрамин, клофранил, анафранил*) применяется в начальной дозе 10 мг в сутки с постепенным увеличением дозы до 30–50 мг.

Общая суточная доза этого препарата не должна превышать 3 мг/кг массы тела больного.

Начальная доза пипофезина (пипофезин, азафен) составляет 25 мг 4 раза в сутки. При необходимости суточную дозу препарата можно увеличить до 150–200 мг.

Среди тетрациклических антидепрессантов наиболее часто применяются *миансерин* (*миансерин*, *леривон*) в начальной суточной дозе 30 мг с постепенным увеличением до 90–150 мг и *миртазапин* (*миртазапин*, *ремерон*) в средней суточной дозе 15–45 мг 1 раз в день перед сном. У леривона отсутствуют побочные эффекты, которые наблюдаются у amitриптилина.

Селективные ингибиторы моноаминоксидазы могут быть средствами выбора в лечении "атипичной депрессии" (характеризующейся гиперфагией, гиперсомнией и высоким уровнем сопутствующей тревоги), а также применяться для лечения иных видов депрессии, депрессивных эквивалентов и резистентных панических расстройств. Преимуществами препаратов данной группы являются минимальный риск злоупотребления, отсутствие физической зависимости и небольшая вероятность возникновения антихолинергических побочных эффектов. Однако на фоне терапии этими препаратами, а также в течение 2 недель после их отмены необходимо ограничить прием некоторых продуктов питания и таких лекарственных препаратов, как симпатомиметики, наркотики, противопаркинсонические и гипотензивные средства, препараты, содержащие эфедрин, чтобы избежать опасности развития внезапных эпизодов подъема артериального давления.

Наиболее часто используются *моклобемид* (*моклобемид*) в суточной дозе 300 мг, *метралиндол* (*метралиндол*) – 100–150 мг и *ниаламид* (*ниаламид*) – 200–300 мг. Длительность лечения составляет от 1 до 6 месяцев. Клинический эффект проявляется через 7–14 дней терапии.

В последнее время своя "анксиолитическая ниша" появилась у ингибиторов обратного захвата серотонина: кроме депрессивных расстройств их применяют при терапии обсессивно-компульсивных и смешанных тревожно-депрессивных состояний, а также фобических и соматоформных расстройств. Спектр анксиолитической активности данных препаратов обусловлен тем, что они обладают более выраженным терапевтическим действием при длительно текущих, хронических тревожных расстройствах, влекущих за собой нейрохимическую перестройку ЦНС по тревожному типу.

*Циталопрам* (*циталопрам*, *ципрамил*) назначают по 20 мг в сутки независимо от приема пищи, при необходимости возможно увеличение суточной дозы до 60 мг.

*Флуоксетин* (*флуоксетин*, *флуоксетин-акри*, *профлузак*, *фрамекс*) применяют по 20 мг в сутки, при необходимости суточную дозу увеличивают до

80 мг в течение нескольких недель.

*Флувоксамин* (*флувоксамин*, *феварин*) назначается в дозе 50–100 мг в сутки в три приема.

*Тианептин* (*тианептин*, *коаксил*) назначают по 12,5 мг 3 раза в день перед едой.

Терапевтическая доза *сертралина* (*сертралин*, *золофт*, *стимулотон*, *торин*) составляет 50 мг в сутки.

*Пароксетин* (*пароксетин*, *паксил*) назначают по 20 мг в сутки, при необходимости суточную дозу увеличивают до 50 мг в течение нескольких недель. Начальный эффект наблюдается через 7 дней после начала лечения, однако полный терапевтический эффект обычно развивается через 2–4 недели.

Из блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов используется *тофизопам* (*грандаксин*), который обладает анксиолитическим действием, является психоэргетивным регулятором, а также не оказывает седативного и миорелаксирующего действия. Препарат применяется по 50–100 мг 1–3 раза в день на протяжении 4 недель с последующей постепенной отменой.

*Гидроксизин* (*гидроксизин*, *атаракс*) – производное пиперазина – является антагонистом гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов. Применяется при стрессах, повышенной возбудимости и тревожности. Доза составляет 25–100 мг в несколько приемов в течение дня и на ночь – в качестве дополнительного средства при лечении органических заболеваний.

Таким образом, эффективность борьбы с аутоиммунным воспалением может быть заметно повышена благодаря вариативной и разнообразной фармакотерапии психических расстройств, возникающих как следствие ревматологического заболевания, и налаженному психологическому контакту между врачом и пациентом, достичь которого трудно, но возможно.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Осипова В. В. // Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А. М. Вейна и др. – М.: МЕДпресс, 1999. – С. 90–105.
2. Blumer D., Heiborn M. // J. Nerv. Dis. – 1981. – № 170. – P. 381–406.
3. Doan B., Wadden N. // Pain. – 1989. – № 36. – P. 75–84.
4. Dworkin R. H., Gitlin M. J. // Clin. J. Pain. – 1991. – № 7 (2). – P. 79–94.
5. Gatchel R. J., Gardea M. A. // Neurologic clinics. – 1999. – № 17. – P. 149–66.
6. Greenberg L., Edwards E., Henn F. A. // Biol. Psychiatry. – 1989. – № 26 (5). – P. 530–532.
7. Guthrie E. // Br. J. Psychiatry. – 1996. – № 168 (3). – P. 265–273.
8. Haley W. E., Turner J. A., Romano J. M. // Pain. – 1985. – № 23. – P. 337–343.
9. Waddell G., Pilowsky I., Bond M. // Pain. – 1989. – № 39. – P. 41–53.
10. Ward N. G., Bloom V. L., Friedel R. O. // Pain. – 1979.